

ПРОТОКОЛ № 15

Заседания Диссертационного совета Д001.017.01 по защите диссертаций на соискание степени кандидата наук, доктора наук на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России от 16 мая 2019 года.

ПРИСУТСТВОВАЛИ:

1. Заридзе Д.Г., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки» — заместитель председателя
2. Кадагидзе З. Г., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки» — ученый секретарь
3. Богуш Т. А., д.б.н., 14.01.12 «биологические науки»
4. Бохян В.Ю., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
5. Вашакмадзе Л.А., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
6. Воротников И.К., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
7. Гарин А.М., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
8. Глушанкова Н.А., д.б.н., 14.01.12 «биологические науки»
9. Гурцевич В.Э., д.м.н., 14.01.12 «биологические науки»
10. Заботина Т.Н., д.б.н., 14.01.12 «биологические науки»
11. Карпухин А.В., д.б.н., 14.01.12 «биологические науки»
12. Котельников А.Г., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
13. Красильников М.А., д.б.н., 14.01.12 «биологические науки»
14. Лактионов К.К., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
15. Лихтенштейн А.В., д.б.н., 14.01.12 «биологические науки»
16. Любченко Л.Н., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
17. Малихова О.А., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
18. Мудунов А.М., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
19. Петерсон С.Б., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»
20. Поддубный Б.К., д.м.н., 14.01.12 «медицинские науки»

ПОВЕСТКА ДНЯ:

1. Защита диссертации Цзяо Чэн на тему «Клиническая и иммуногематологическая характеристика диффузной В-крупноклеточной лимфомы», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология;

I. СЛУШАЛИ:

Защиту диссертации Цзяо Чэн на тему «Клиническая и иммуногематологическая характеристика диффузной В-крупноклеточной

лимфомы», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология

Научные руководители:

Зейналова Первин Айдыновна, доктор медицинских наук, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России, НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, отдел гематологии и трансплантации костного мозга, заведующая; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), лечебный факультет, кафедра онкологии, доцент.

Официальные оппоненты:

Гривцова Людмила Юрьевна, доктор биологических наук, Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Научный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел лабораторной медицины, заведующая;

Саржевский Владислав Олегович, доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт усовершенствования врачей, кафедра гематологии и клеточной терапии, профессор;

дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва) в своем положительном заключении, составленном Кочояном Теймуразом Мразовичем, доктором медицинских наук, профессором кафедры онкологии и утвержденном Вольской Еленой Алексеевной, кандидатом исторических наук, проректором по научной работе ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Минздрава России, указала, что диссертация представляет собой научно-квалификационную работу, которая соответствует критериям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, и ее автор заслуживает искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы из:

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва. Отзыв подписан старшим научным сотрудником отделения химиотерапии гемобластозов с группой опухолей ЦНС НИИ детской онкологии и гематологии, доктором медицинских наук Валиевым Тимуром Теймуразовичем. В отзыве указано, что диссертация Цзяо Чэн является достаточно значимой для онкологии и полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. № 1168), предъявляемых к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва. Отзыв подписан доцентом кафедры онкологии и паллиативной медицины, кандидатом медицинских наук Бабичевой Лалией Галимовной. В отзыве указано, что диссертация Цзяо Чэн

является достаточно значимой для онкологии и полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. № 1168), предъявляемых к диссертациям на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, а её автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Отзывы целиком положительные, замечаний нет.

ПОСТАНОВИЛИ:

1. На основании результатов тайного голосования (из утвержденного состава диссертационного совета 30 человек присутствовало 20 человек, роздано 20 бюллетеней, осталось неиспользованных бюллетеней — 10, оказалось в урне — 20. При вскрытии урны «за» проголосовало 20, «против» нет, недействительных нет) считать, что диссертация соответствует требованиям ВАК при Минобрнауки России, предъявляемым к диссертациям на соискание степени кандидата наук и присудить Цзяо Чэн ученую степень кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

2. Принять заключение Диссертационного совета Д001.017.01 на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в соответствии с Положением ВАК при Минобрнауки России (текст заключения Диссертационного совета о научно-практической значимости диссертации Цзяо Чэн прилагается).

Заместитель председателя
диссертационного совета,
д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН

Д.Г. Заридзе

Ученый секретарь
диссертационного совета,
д.м.н., профессор

З.Г. Кадагидзе

16 мая 2019 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д001.017.01 НА БАЗЕ
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ОНКОЛОГИИ ИМЕНИ Н.Н. БЛОХИНА» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ НА
СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА МЕДИЦИНСКИХ НАУК

аттестационное дело № _____

дата защиты 16 мая 2019 г., протокол № 15

О присуждении Цзяо Чэн, гражданину Китайской Народной Республики, степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Клиническая и иммуногематологическая характеристика диффузной В-крупноклеточной лимфомы» в виде рукописи по специальности 14.01.12 – онкология принята к защите 7 февраля 2019 года, протокол №4, диссертационным советом Д001.017.01 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва, 115478, Каширское шоссе, д.24, Приказ о создании диссертационного совета №105/нк от 11.04.2012 г).

Соискатель Цзяо Чэн, 1987 года рождения, в 2013 году окончила государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации по специальности «Лечебное дело».

В 2015 по 2018 годах обучалась в очной аспирантуре по специальности 14.01.12 – онкология на базе кафедры онкологии лечебного факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Федерации (Сеченовский университет) (ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)) и отделения химиотерапии гемобластозов отдела гематологии и трансплантации костного мозга научно-исследовательского института (НИИ) клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России).

В настоящий момент не работает.

Диссертация выполнена на базе кафедры онкологии лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и отделения химиотерапии гемобластозов отдела гематологии и трансплантации костного мозга НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Научные руководители:

Зейналова Первин Айдыновна, доктор медицинских наук, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России, НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, отдел гематологии и трансплантации костного мозга, заведующая; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), лечебный факультет, кафедра онкологии, доцент.

Официальные оппоненты:

Гривцова Людмила Юрьевна, доктор биологических наук, Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Научный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел лабораторной медицины, заведующая;

Саржевский Владислав Олегович, доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт усовершенствования врачей, кафедра гематологии и клеточной терапии, профессор

дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва) в своем положительном заключении, составленном Кочояном Теймуразом Мразовичем, доктором медицинских наук, профессором кафедры онкологии и утвержденном Вольской Еленой Алексеевной, кандидатом исторических наук, проректором по научной работе ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, указала, что диссертация представляет собой научно-квалификационную работу, которая соответствует критериям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, и ее автор заслуживает искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Соискатель имеет 3 научных публикаций, из них по теме диссертации — 3, из них 3 статьи опубликовано в журналах, рекомендованных перечнем ВАК при Минобрнауки России.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Цзяо, Ч. Иммунофенотипическое изучение дифференцировки эритрокариоцитов костного мозга у больных диффузной В-крупноклеточной

лимфомой / Ч. Цзяо, Н.Н. Тупицын, П.А. Зейналова // Российский биотерапевтический журнал. — 2018. — Т. 17. — №4. — С.52-57.

2. Цзяо, Ч. Прогностически значимые изменения состава миелограммы у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой / Ч. Цзяо, П.А. Зейналова // Российский биотерапевтический журнал. — 2018. — Т. 17. — №4. — С.58-63.

3. Цзяо, Ч. Индекс IPI (International Prognostic Index) может быть дополнен гематологическими факторами прогноза у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой / Ч. Цзяо // Вестник РОНЦ. — 2018. — Т.6. — №4. — С.74-77

На диссертацию и автореферат поступили отзывы из:

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва. Отзыв подписан старшим научным сотрудником отделения химиотерапии гемобластозов с группой опухолей ЦНС НИИ детской онкологии и гематологии, доктором медицинских наук Валиевым Тимуром Теймуразовичем. В отзыве указано, что диссертация Цзяо Чэн является достаточно значимой для онкологии и полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. № 1168), предъявляемых к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва. Отзыв подписан доцентом кафедры онкологии и паллиативной медицины, кандидатом медицинских наук Бабичевой Лалией Галимовной. В отзыве указано, что диссертация Цзяо Чэн

является достаточно значимой для онкологии и полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. № 1168), предъявляемых к диссертациям на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, а её автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Отзывы положительные, замечаний нет.

Обоснование выбора оппонентов и ведущей организации. Оппоненты выбраны из числа компетентных в соответствующей отрасли науки ученых, имеющих публикации в соответствующей сфере исследования и давших на это свое согласие. Ведущая организация выбрана как центр, широко известный своими достижениями в области клинической онкологии, способный определить научную и практическую ценность диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Разработана новая научная идея и методика индивидуального подхода к диагностике и прогнозу у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой, а также научно обоснованный подход к иммуногематологической оценке показателей кроветворения у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой.

Предложены научно обоснованные критерии выявления наиболее зрелой популяции эритрокариоцитов костного мозга на основе дифференцировочных антигенов клеток эритроидного ростка, на основании которых разработан подход к идентификации оксифильных нормобластов у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой.

Доказано, что клинические факторы сохраняют прогностическое значение у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой. Наиболее значимыми факторами

неблагоприятного прогноза являются поздние (III-IV) стадии заболевания, показатели ECOG, критерии международного прогностического индекса, в том числе, адаптированные к возрасту больных. Из числа лабораторных признаков наиболее значимым фактором неблагоприятного прогноза является повышенный уровень лактатдегидрогеназы в сыворотке крови больных.

Введены новые иммунологические критерии определения прогностически значимой фракции эритрокариоцитов костного мозга у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой – оксифильных нормобластов. Выявление этих клеток основано на изменении антигенного состава мембраны ядросодержащих клеток эритроидного ряда – снижении уровней экспрессии трансферринового рецептора (CD71), а также антигенов CD105 и CD36.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

в диссертации на основании анализа, проведенного у большого количества пациентов, **доказаны** положения, являющиеся базисными для реализации особенностей течения и прогноза у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой. К их числу относятся особенности гемопоэза у больных и обнаружение опухолевой диссеминации по костному мозгу иммунологическими методами на основе дифференцированной экспрессии обще-В-клеточных антигенов в сочетании с оценкой клональности В-лимфоцитов по каппа и лямбда типам мембранных иммуноглобулинов клеток.

На большом клиническом материале с использованием подробных характеристик гемопоэза у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой **предложен** алгоритм выбора наиболее информативных с точки зрения прогноза заболевания и наиболее часто повторяющихся отклонений от нормального состава миелограммы параметров. В их числе изменение характера эритроблястограммы с нарастанием процентного содержания оксифильных нормобластов.

Доказано, что повышение пропорции этих клеток является фактором неблагоприятного прогноза (общей выживаемости) при длительном наблюдении за больными. Важным аспектом проведенного исследования является подведение

теоретической базы для иммуноцитофлуориметрического определения оксифильных нормобластов на основе снижения экспрессии CD71, CD105, CD36 среди миелокариоцитов.

В основу метода определения минимальной остаточной болезни при диффузной В-крупноклеточной лимфоме положена динамика изменения антигенного состава лимфоцитов по мере их созревания и избирательная экспрессия ряда В-клеточных антигенов на опухоли. Таким образом, целевой популяцией при определении опухолевых В-лимфоцитов в костном мозге является фракция зрелых В-клеток, позитивных по экспрессии CD45⁺⁺, CD20, CD19, отрицательных по CD21. **Доказано**, что при наблюдении за больными диффузной В-крупноклеточной лимфомой более 2 лет случаи с повышенным содержанием оксифильных нормобластов характеризуются достоверно более неблагоприятным прогнозом в сравнении с пациентами, у которых пропорция этих клеток была в нормальных пределах ($p=0,044$). Введение иммунологических критериев позволяет объективизировать данные морфологии и определять более зрелые этапы эритроидной дифференцировки методом проточной цитометрии.

Установлено, что использование стандартных критериев неблагоприятного прогноза, включенных в международный прогностический индекс, таких как поздние (III, IV) стадии заболевания, активность по ECOG, повышенные уровни лактат дегидрогеназы являются информативными в определении групп риска прогрессирования при диффузной В-крупноклеточной лимфоме. Важным дополнением к ним могут служить данные морфологической характеристики костного мозга (миелограммы), указывающие на повышение пропорции оксифильных нормобластов.

Определено, что наиболее эффективным методом определения иммуногематологических факторов прогноза у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой является морфологический метод (миелограмма) в сочетании с предложенным в работе иммунологическим методом определения наиболее зрелой фракции эритрокариоцитов на основе их антигенного состава;

для выявления минимального поражения костного мозга при диффузной В-крупноклеточной лимфоме целесообразна оценка количества зрелых В-клеток, имеющих особенности иммунофенотипа (CD21-негативных).

С целью получения наиболее точной клинической и иммуногематологической характеристики диффузной В-крупноклеточной лимфомы использованы критерии международного прогностического индекса, морфоцитохимические данные миелограммы больных, современные проточно-цитометрические протоколы, **разработаны** рекомендации по выбору оптимальных панелей моноклональных антител как для установления стадий зрелости эритроидных клеток, так и зрелых В-лимфоцитов костного мозга. **Доказано**, что экспрессия антигена CD36 на клетках с низкими характеристиками рассеяния света лазерного луча практически полностью совпадает с CD45-негативными эритроидными предшественниками, коэффициент корреляции между CD36+SSC^{low} и CD36+SSC^{low}CD45- равен 0.99. Это доказывает надежность использования CD36 для идентификации эритрокариоцитов в отсутствие гликофорина А.

Выявлено, что частота случаев с повышением уровня оксифильных нормобластов в костном мозге больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой составляет 83%. Это наиболее частое отклонение от нормы в показателях миелограммы у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой.

Изложены убедительные данные того, что у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой стандартные клинические критерии, включенные в международные прогностические индексы могут быть изменены в соответствии с утратой прогностической роли таких показателей как пожилой возраст больных, наличие экстранодальной опухоли, а остающиеся факторы могут быть дополнены гематологическими признаками, характеризующими изменения эритропоеза у больных. Дальнейшей разработки заслуживают предложенные нами критерии выявления минимального поражения костного мозга при диффузной В-

крупноклеточной лимфоме на основании степени зрелости и aberrантного иммунофенотипа зрелых В-лимфоцитов костного мозга.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

Разработан и внедрен в практическую деятельность ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и ряда научно-исследовательских институтов и онкологических диспансеров иммунологический подход к детекции наиболее зрелых эритрокариоцитов костного мозга на основе экспрессии дифференцировочных антигенов CD36, CD105, CD71.

Наряду со стандартными факторами прогноза диффузной В-крупноклеточной лимфомы предложены гематологические и иммунологические подходы, **определены** перспективы практического применения иммуноморфологической детекции нарушений эритропоэза и определения минимального поражения костного мозга при диффузной В-крупноклеточной лимфоме.

Представлены предложения по направлениям дальнейших исследований костного мозга у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой, целью которых является повышение эффективности прогнозирования течения этой лимфомы и поиск путей коррекции выявленных нарушений.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

Работа выполнена на высоком научно-методическом уровне и основывается на большом клиническом материале (105 больных). Примененные методики соответствовали цели и задачам исследования.

Разработка теории и построение идеи настоящего исследования основывались на результатах фундаментальных работ по характеристике дифференцировки клеток эритроидного ряда, а также aberrантности В-лимфоцитов при диффузной В-крупноклеточной лимфоме. Основными задачами совершенствования диагностических исследований костного мозга явились установление типичных нарушений гемопоэза при диффузной В-крупноклеточной

лимфоме, оценка их прогностического значения и возможности детекции иммуноморфологическими методами. Подобные исследования ранее не производились, и их осуществление стало возможным благодаря развитию метода иммунофенотипирования гемобластозов на основе подробной морфологической характеристики костного мозга больных. Эти данные логично дополняют заложенные в международном прогностическом индексе критерии, отражающие негативное влияние на течение заболевания степени распространенности процесса, III-IV стадий диффузной В-крупноклеточной лимфомы.

Установлено, что предлагаемая соискателем стратегия комплексной клинической и иммунофенотипической характеристики диффузной В-крупноклеточной лимфомы имеет преимущества по сравнению со стандартными подходами, поскольку позволяет: 1. Более точно определить значение клинических прогностических факторов, используемых в Международном прогностическом индексе. В условиях современных протоколов лечения диффузной В-крупноклеточной лимфомы пожилой возраст пациентов, наличие экстранодальных очагов лимфомы утратили свое значение. Главную неблагоприятную прогностическую роль играют поздние (III, IV) стадии заболевания и взаимосвязанные с распространенностью процесса показатели ECOG и повышенные уровни лактат дегидрогеназы. Стандартные клинико-лабораторные показатели дополнены в работе гематологическими признаками, которые выявлены на основании изучения более 30 показателей миелограммы у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой. Наиболее стабильным отклонением от нормы явилось нарушение дифференцировки клеток эритроидного ряда с возрастанием пропорции оксифильных нормобластов у 83% больных. Этот признак оказался прогностически значимым, особенно, при длительных (более 2 лет) сроках наблюдения за больными и может быть включен в критерии оценки прогноза у данной категории пациентов наряду с клиническими и лабораторными факторами Международного прогностического индекса. 2. Использует новые иммунологические критерии оценки

дифференцировки эритроидных клеток костного мозга и aberrантности В-лимфоцитов. Это позволило оценить различные иммунологические подходы к идентификации и определению стадии зрелости эритрокариоцитов. Оптимальным установлен подход, основанный на экспрессии антигена CD36 среди клеток с низкими характеристиками рассеяния света лазерного луча и установлении пропорции клеток со снижением экспрессии антигенов CD105 и трансферринового рецептора CD71.

Использованы современные методики получения и статистической обработки информации. Исследование проведено на большом однородном клиническом материале: в него были включены данные 105 больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой. Диагноз заболевания во всех случаях установлен иммуноморфологически в соответствии с классификацией ВОЗ опухолей лимфоидной и кроветворной тканей. В работе применены современные методы иммуногистохимии, исследования костного мозга, многоцветной проточной цитометрии. Применялись современные методики обработки данных: в рамках статистического анализа проведено, построение кривых дожития по методу Каплана-Майера, а также сравнительный анализ качественных и количественных признаков, в частности, с использованием критерия χ^2 или точного критерия Фишера для малых выборок; сравнительный анализ отдаленных результатов лечения проводился с использованием лог-рангового критерия и критерия Breslow; различия между группами по каждому признаку считались статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

Личный вклад соискателя состоит в планировании всех этапов диссертационной работы; проведении анализа отечественной и зарубежной литературы по данной научной тематике; личном участии в лечении и консультировании больных; получении, анализе и интерпретации морфологических и иммунологических данных, написании диссертации и публикации результатов исследования.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной задачи и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, основной идейной линии, концептуальности и взаимосвязи выводов. Сформулированные в диссертации положения и выводы свидетельствуют о достижении основной цели проведенного исследования, которой являлась клиническая и иммуноморфологическая характеристика диффузной В-крупноклеточной лимфомы, оценка существующих и поиск новых факторов прогноза, повышение эффективности и точности обнаружения взаимосвязанных с ним молекулярных признаков.

Выводы диссертационного совета

Диссертационная работа Цзяо Чэн «Клиническая и иммуногематологическая характеристика диффузной В-крупноклеточной лимфомы», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием. Совокупность сформулированных в ней научных положений можно квалифицировать как решение новой актуальной для онкогематологии научной задачи. Методологический подход, уровень и объем проведенных исследований достаточны. Научные работы, опубликованные по теме диссертации, и автореферат полностью отражают основные положения диссертационной работы.

Представленная работа Цзяо Чэн соответствует всем требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. № 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 20 человек, из них 13 докторов наук по специальности 14.01.12 – онкология «медицинские науки», из утвержденного состава диссертационного совета 30 человек, проголосовали за присуждение ученой степени – 20, против присуждения ученой степени нет, недействительных бюллетеней — нет.

Заместитель председателя

диссертационного совета,

д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН

Д.Г. Заридзе

Ученый секретарь

диссертационного совета,

д.м.н., профессор

З.Г. Кадагидзе

16 мая 2019 г.